

病理生理学进展

潘世康 主編

人民卫生出版社



病理生理学进展

(一)

潘世威 主编

生 出 版 社

— 五 · 北 京

内 容 提 要

本书包括有关病理生理学若干问题进展情况的文献综述九篇,内容涉及病理学总论、典型病理过程和各论等方面,对于病理生理工作者和一般临床医师有参考价值。

病 理 生 理 学 进 展

(一)

开本: 850×1168/32

印张: 9

字数: 200 千字

潘 世 戎 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可证出字第〇四六号)

• 北京崇文区禄子胡同三十六号 •

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 • 各地新华书店经售

统一书号: 14048·2922

定价: (科七) 1.30 元

1963 年 12 月第 1 版—第 1 次印刷

1965 年 3 月第 1 版—第 2 次印刷

印数: 7,501—8,900

目 录

I. 应激学说的现状及其在病理学中的意义·····	姚立人·····1
II. 生理和病理情况下的醛固酮分泌调节·····	孟鴻鈞·····37
III. 关于变态反应发病学的若干问题·····	魏文汉·····68
IV. 激素平衡失调对于肿瘤发生和发展的影响·····	潘世崧·····97
V. 肿瘤病毒研究新成就之一——多瘤病毒·····	程 立·····147
VI. 肿瘤的醣代谢·····	刘桂亭·····172
VII. 缺氧适应的组织机制·····	吕国蔚·····196
VIII. 黄疸的现代概念·····	馮新为·····238
IX. 红细胞遗传性缺陷: I 遗传性非球形 细胞溶血性贫血·····	杜傳書·····277

I 应激学说的现状及其在 病理学中的意义

姚立人

(安徽医学院病理生理教研组)

研究机体对刺激的反应规律对于生理学和病理学都有着极其重要的意义。巴甫洛夫学派强调神经系统在机体反应中的主要地位，魏尔啸则提出细胞病理学说，然而对于机体内主要体液系统的反应规律的研究，过去没有得到应有的重视。事实上，神经系统调节组织器官的活动，除去通过急速易变的神经途径以外，还要通过持久定型的体液途径。加拿大学者 Selye 从综合观点出发，根据大量的实验材料，提出了“丘脑下部——垂体——肾上腺皮质”一个完整的反应系统，扩大了内分泌病理学研究的领域，找出了神经系统调节器官活动的一条极其重要的途径，对于研究机体对刺激的反应规律、各种疾病的病因和发病机制以及临床实践都提供了不少有价值的资料。另一方面，他的某些论点，也遭到了批评和反对。因此我们收集了有关应激学说的基本资料，介绍它的概况和争论的主要问题，以供大家参考。

Selye 早就企图研究各种疾病早期共有的非特异性症状，于 1935 年他在给动物注射各种毒物时发现可以引起下述三种改变：(1)肾上腺皮质增厚；(2)胸腺淋巴组织萎缩，血中淋巴细胞和嗜酸粒细胞减少；(3)胃和十二指肠溃疡，他将这些非特异性反应称为“三合征”^[1]。同时，历史上经常应用非特异性疗法治疗疾病，

也有过不少关于非特异性抵抗力增强或减弱的描述[2][3],例如 Cannon 和 Hartman 分别强调过肾上腺髓质和肾上腺皮质在维持机体内环境恒定方面的作用。根据这种情况和他自己的观察促使 Selye 对这种非特异性反应的规律和发生机制进行研究。Selye 认为各种刺激物作用于机体后均可引起两种反应:非特异性应激反应和特异性反应。特异性反应只能由一个或少数因子引起,而非特异性反应是很多因子均可引起的反应[4]。特异性因子称为刺激,不称为激原(stressor),它所引起的现象称为反应,而不称为应激(stress)。应激是各种激原均可引起的非特异性反应的总和[5]。“应激”是一个物理学名词,含意是对作用的反作用,Selye 借用“应激”来表示机体受激原作用后所引起的一系列的适应性反作用,从而维持机体平衡的现象。如果这种反应过强、“脱轨”或过弱、衰竭时就可以引起各种疾病。Selye 在 1946 年将这些疾病统称为适应性疾病。Selye 学派主要研究的就是这种非特异性防御反应及其障碍的规律。近年来,他们在实验性心脏病的模型复制、交叉抵抗与交叉抵抗的抑制以及实验治疗方面做了不少有意义的工作,这对于临床实践可提供许多有价值的材料。同时,目前不仅 Selye 及其同事进行这方面的研究,应激反应也已经成为世界各国许多学者研究的对象。

应激学说的基本内容

(一) 全身性适应性综合征

机体受激原(机械的,物理的,化学的,生物的,对人类来说更重要的是精神性激原[6])作用后产生一系列的非特异性反应。这些反应本质上是防御性的,又因为这些表现之间存在着内在联系,

所以称为全身性适应性综合征。这是一种生理性反应，不一定由有害因子引起，如作战的战士、应试的考生、饱餐的饕人均可发生。

在激原作用后机体的改变大致可以分为三期：(1)警戒期 又分为休克期和抗休克期。休克期意味着机体突然受到激原作用，来不及动员“适应能”[2][7]，所以开始主要表现为损伤现象：神经系统抑制、血压与体温下降、肌肉紧张度下降[2]，毛细血管通透性增加、血液浓缩、尿少、出现酸中毒[2]，血钾[8]、氯[9]降低、磷酸根增加[2]，蛋白分解酶、肽酶活性增加，蛋白分解增多，尿氮增加[2]，血糖先升后降[9]，血中脂类先减后增[10][11]，血凝加速[12][13]，白细胞减少[14]、然后升高[2]，胃肠粘膜溃疡[2]。有时还可有毛细血管脆性的变化[15]、肝和肾上腺髓质中酪氨酸增加[16][17]、组氨酸脱羧酶活性增加[18][19]、胃和十二指肠的饥饿收缩减弱[20]、脑钾释放[21]、肥大细胞激活[22]等表现。临床上应激时还见到白细胞中硷性磷酸酶活性增加[23]，尿中酚类变化[24]以及维生素减少[25]等现象。由于激原不同，引起的变化也有所差异。一般说，此期的变化与垂体-肾上腺皮质系统无关，垂体或肾上腺摘除后不能防止，反而加剧[26]。休克期的长短取决于激原的质和量，可由几分钟到24小时或更长，如激原过强而机体状态不佳时可以导致死亡。如激原较为缓和而机体状态良好时可转入抗休克期。抗休克期时开始动员了适应能，主要表现为肾上腺活动加强，皮质肥大，胸腺淋巴组织急性萎缩；血压上升，循环血量增加，血氯增加，血糖增加，硷中毒以及体温上升，其他指标也有恢复的趋向。这些变化与肾上腺皮质激素的分泌加强有密切的关系。抗休克期的特点是对休克的防御反应，实质上是由休克期到抵抗期之间的过渡时期，

倘若是中等强度的激原,警戒期可以明显的分为两期,在休克期后有抗休克期,然而有时休克和防御现象交叉出现,甚至可颠倒出现,如激原极强时可先发生抗休克期,然后出现休克现象^[2]。抗休克期时抵抗力中度增加,并且没有特异性,就是说,不仅对于预先处理的激原,而且对于未先处理的激原的抵抗力均有所增加,例如蚁醛注射可以防止给大鼠注射卵蛋白的过敏反应^[3];蚁醛和低温性休克可以防止肾上腺素性肺水肿^[27],这种现象称为交叉抵抗。Selye 认为它是非特异性治疗的主要理论依据。关于交叉抵抗发生的机制,过去认为是甾类皮质激素增加的作用,但这并不能解释所有的情况^[28]。(2)抵抗期 此时警戒期的形态和生化改变多已消失,并且呈相反的现象,如血氯增高、血压升高、肾上腺皮质类脂质蓄积以及皮质肥厚等等,此期实质上是抗休克期的延续^[2]。此时特异性抵抗力升高,对于和特异性因素相近的刺激还可能出现一些抵抗的现象,称为副特异性抵抗力,例如应用吗啡后对于和吗啡相近的各种生物硷的抵抗力增加^[3],而对于无关激原的非特异性抵抗力明显下降,这种特异性抵抗力增强而非特异性抵抗力降低的现象称为交叉致敏,表明机体通过生物化学(如适应酶)和神经(如条件反射)机制^[3]^[9]把 Selye 认为的有限的适应能专用于对付先前作用于机体的激原方面。如刺激过强,而机体的适应能有限^[7],最后适应能衰竭而进入(3)衰竭期 这时又出现肾上腺类脂质丧失、胸腺淋巴组织萎缩、胃肠溃疡等现象。所获得的适应能力最后丧失的理化基础仍然不明,此时虽增加食入卡量或用激素替代疗法,均不能完全补偿^[1](图 1-1)。

以上所述是全身性适应性综合症的典型改变。在具体情况下有些变化可能不出现,有些可能不典型, Selye 认为可能由于:

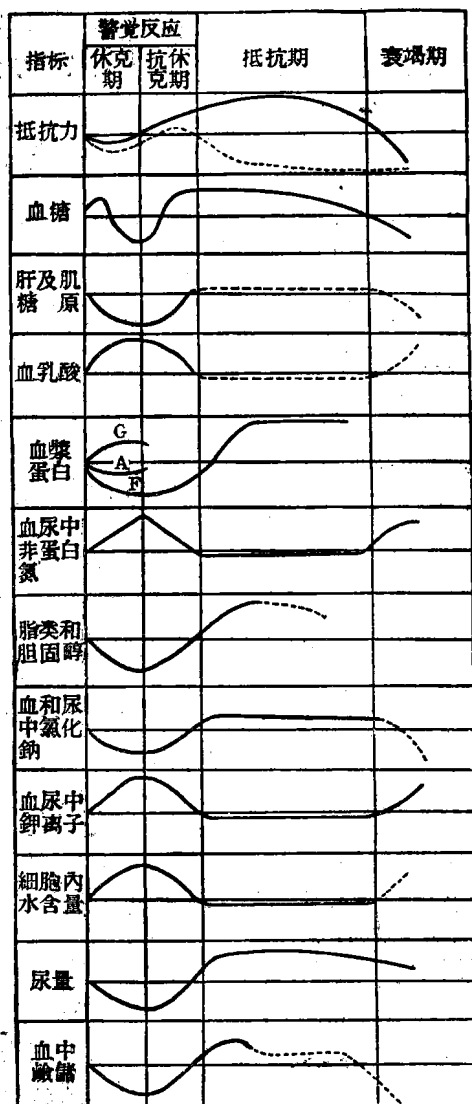


图 1-1 全身性适应性综合征各期的主要指标的变动(仿 Горизонтов)

G—球蛋白 A—白蛋白 F—纤维蛋白原

(1) 激原的特异作用与应激反应相互重迭, 因而使非特异性征象模糊, 例如用胰岛素作为激原时则改变了血糖反应的形式; (2) 应激反应机制中的某一环节发生障碍, 例如在肾上腺摘除后激原作用时不发生胸腺萎缩。而在衰竭期时, 因为它的许多变化与老年期的变化非常相似, 因此 Selye[4] 曾经设想全身性适应性综合征是一种加速的衰老过程, 好象把生命的三个主要时期——婴儿期(尚未获得适应)、成年期(对生活中的一般激原已获得适应)和老年期(获得的适应再行丧失)浓缩在一个短时间中。应激反应三期的变化在临床上[2]和实验中[29]均可得到一些证明: 如有些飞行员已适应于紧张的高空工作, 常在某一时期发生适应破裂, 出现胃肠道障碍和其他类似全身性适应性综合征衰竭期的征象。在实验中 Selye 曾用 100 只大鼠置于中度寒冷的冰室中, 48 小时后杀死其中 10 只, 发现肾上腺增大、无脂质、胸腺缩小和胃溃疡; 另取其中 20 只置于高度寒冷的房间中, 仍不能很好的适应, 说明此期相当于警觉期。5 周后取部分大鼠于过冷房间中可以生存, 而未先处理的大鼠则不能适应, 说明能生存的大鼠已进入抵抗期。数月后, 这些大鼠对中度寒冷也不能适应, 说明已进入衰竭期。

至于应激反应的发生机制, Selye 认为各种细胞受激原作用后产生警觉信号(初次解体), 这种信号的本质尚未解决, 他曾经设想可能是组织胺样毒性物质、肾上腺素、蛋白溶解酶、多肽或乙酰胆碱的增加, 也可能是一种神经冲动或者身体某种重要成分的突然缺乏[2][5][29]。因为去神经的肢体外伤后仍可引起全身性适应性综合征, 所以他更强调激原作用后主要通过体液途径传入丘脑下部。由丘脑下部可以通过神经和体液两条途径来加强机体的防御机能。神经冲动由丘脑下部植物中枢通过植物神经影响效应器

通过交感神经产生肾上腺素,作用于平滑肌,引起血管收缩、血压上升,以对抗损伤(休克)。同时,通过副交感神经分泌乙酰胆碱,在许多效应器官中引起主动肌与拮抗肌同时兴奋,以增强靶器官对强烈刺激的耐受性。此外还通过抗利尿激素的分泌调节水代谢,通过交感神经肝支调节血糖,通过脾脏收缩以调节血量等[24]。

从 Selye 特别强调的是体液途径即垂体-肾上腺皮质系统。由丘脑下部分泌液递性物质通过垂体门脉系统,作用于垂体前叶,促使 ACTH 大量分泌,而其他非急需的前叶激素,如生长素、促性腺激素分泌减少[5]。ACTH 主要促进肾上腺皮质中甾类激素(抗炎激素,以 AC 代表。包括考的松、皮质酮、氢考的松)的分泌增加,从而引起下列现象:淋巴细胞和嗜酸粒细胞减少、中性粒细胞增加,胸腺淋巴组织萎缩。适量时,增强网状内皮系统和白细胞的吞噬功能,大量则抑制吞噬作用[30],增加抗体形成,加强糖原异生作用,对抗过敏反应,对抗组织毒素作用[31],抑制发热,止痛,兴奋神经系统,使精神愉快[32],抑制结缔组织增殖,防止肉芽组织过度增生,阻止细胞间质中形成蛋白沉淀[5],抑制炎症,改变血液蛋白含量,使红细胞沉降率减慢[33]。以上作用都是与肾上腺皮质中盐类激素(促炎激素,以 PC 代表,包括 DOC 和醛固酮)相对抗的,只有对肾脏的作用与 PC 是协同的,可引起肾小球明显充血、变性破坏,产生加压素,引起血压升高。PC 虽然不受 ACTH 的调节,在应激反应时也有增加,Selye[5]曾经认为 ACTH + X 因子可以刺激肾上腺皮质增加 PC 的分泌。生长素也具有 PC 的作用,它可直接作用于结缔组织,增加结缔组织对 PC 的敏感性。近年来证明垂体前叶对醛固酮的调节作用很小。所以 Selye[34]曾经认为虽然

ACTH 和生长素不能直接调节 PC 的分泌,然而可以设想在 ACTH 注射或应激时由于 AC 分泌增加,可以间接的刺激小球带产生 PC 以与 AC 平衡。Hill 等^[35]用实验证明了这一观点的正确性:给予大鼠蚁醛后 3~6 小时见到束状带中的脂类降低、甚至消失,而小球带中脂类含量不变。注射后 24~48 小时束状带中脂类逐渐恢复,小球带中脂类逐渐减少。因而作者设想,激原作用后先引起 AC 分泌增加,AC 影响细胞内外电解质和水分的交换,从而刺激小球带分泌 PC,以与 AC 平衡,因此认为应激时可以分为 AC 期与 PC 期。PC 的作用可以增加钠、氯和水的潴留,促进肾脏加压物质(RPS)的生成,并抑制它的破坏,因而引起血管收缩,血压升高,以对抗休克^[5],影响肌膜上钾、钠分布,改善肌肉活动能力^[36],增强炎症反应以及机体对于某些细菌(如结核杆菌)的抵抗力。Selye 认为 AC 与 PC 可能由于结构相似,相互争夺作用物,所以其基本作用是相互拮抗的^[37],对于机体的某种反应(如炎症)来说,一方面加强这种反应为增强因素,另一方面抑制这种反应为抑制因素,如果这两类激素达到适当的平衡,则机体的反应恰如其分,能够适应环境。如果某一方面偏胜,反应失常,就要导致疾病。所以应激时肾上腺皮质激素的作用基本上都是防御性质的。从下列事实也可以看出:摘除垂体或肾上腺的动物应激时抵抗期特别短^{[10][38]};去肾上腺动物应激时的变化比正常动物明显^[26];肾上腺机能不全时对各种损害因素的抵抗力下降,对环境的适应力降低,临床上肾上腺机能不全的病人,不能耐受最小的负担,例如未经治疗的阿狄森氏病人在拔牙或晒太阳后可以死亡^[36],注射皮质激素后则可以耐受这种刺激,甚至更强的刺激。此外,各种有害刺激都可引起肾上腺肥大。分居的大鼠的肾上腺比群居的大鼠小;

野生灵鼠的肾上腺大于实验室大鼠的；当猴与邻笼同伴争打或有其他表现时17-羟皮质类固醇分泌增加^[36]。由此可见肾上腺皮质在维持机体平衡方面具有重要的作用。在应激时一般说AC的分泌多于PC, AC增加更是人类的主要反应。如果两类激素同时增加则称为“激素性紧张”。在应激时分泌的激素总称为适应性激素(表1)。Selye强调指出,肾上腺中两类激素的分泌以及组织对这

表1 参加全身性适应性综合征的激素的特点表
(仿 Горизонтов)

	ACTH	STH
肾上腺皮质的激素 对代谢的影响	考的松, 氢考的松 加强分解代谢 糖代谢: 致糖尿病, 抗胰岛素, 糖元生成 蛋白代谢: 促进组织蛋白分解, 血浆球蛋白含量增加, 抑制蛋白合成, 尿氮增加 水盐代谢: 作用不著	去氧皮质酮, 醛固酮 加强合成代谢 糖代谢: 影响不著 蛋白代谢: 加强蛋白质的合成 水盐代谢: 水钠潴留, 排钾增加
对炎症过程的影响	抑制	增强
皮质激素的相对特性	糖皮质激素, 抗炎皮质激素	盐皮质激素, 促炎性皮质激素
过量激素所引起的变化	坏死, 胸腺及淋巴腺过度退化, 感染	发生肾硬变, 高血压, 结缔组织动脉周围炎或关节炎
对机体作用的标志	周围血液成分改变, 血中淋巴细胞及嗜酸粒细胞的绝对数减少	血中电解质成分改变(钠、氯增加, 钾减少)

些激素的敏感性还受许多条件因素(年龄、遗传、膳食、个体经历等)的控制。在应激时由于条件因素不同可能以某一类激素占优势。进一步研究证明, 条件因素在决定应激反应的最终结果方面可以与适应性激素同等重要。除此以外, Sayers^[31]曾经根据肾上腺的大小, 皮质中嗜苏丹颗粒, 胆固醇和抗坏血酸的含量, 将应激

时肾上腺的反应分为9个类型。Knigge 等[39]发现应激时肾上腺皮质的分泌先降低(可能由于 ACTH 释放受到抑制),然后才有激素分泌的持久增高。

后来又证明了垂体-甲状腺系统在应激反应中的作用。Brown-Grant (1954) 和 Harris (1955) 曾经发现应激时 ACTH 分泌增加,促甲状腺激素分泌减少,并认为这是应激反应的一般特征[40]。后来 Gerwing 等[41]根据注射细菌外毒素后,可增加豚鼠和猴甲状腺中放射性碘释放的速率,因而认为有些动物(豚鼠、猴和狗)应激时甲状腺的活性可以升高。最近 Brown-Grant 等[41]用各种急性激原作用于豚鼠时甲状腺中碘¹³¹的释放率均下降,他们认为其他学者得到应激时甲状腺活性升高的结果,可能由于应用慢性激原的关系。Selye 认为甲状腺是调节代谢的主要器官,在应激反应中必然起一定的作用,同时也发现切除甲状腺后垂体前叶对肾脏的作用减弱,注射过量甲状腺素,则敏感性增加,例如他[3][42]给动物注射甲状腺素或用寒冷使动物内源性甲状腺素产生增加,可以防止由实验性羽扇豆中毒引起的神经肌肉和眼部的障碍,以及大量 NaH_2PO_4 引起的严重的肾钙盐沉着。所以 Selye 认为,在某些情况下垂体-甲状腺系统在交叉抵抗方面可以起一定的作用,但是甲状腺的防御作用的特异性比较高,不如肾上腺皮质的防御作用普遍和常见[3]。

在某些激原作用时催乳素的分泌增加[43]。应激时非激素性体液因子如乙酰胆碱和5-羟色胺的分泌也增加,可以调节血压水平[36]。因为肝脏可以破坏类固醇,因此肝脏的机能状态对血中类固醇含量有一定的影响[44]。

应激时效应器官也发生一定的变化。Selye 等[26][45]早已发

现大鼠对激原作用适应后摘除肾上腺，再受上述激原作用仍可适应，而受同样激原作用的对照动物产生典型症状而死亡。由此说明肾上腺只在激原作用的第一期中起重要作用，当周围组织获得适应后，肾上腺就不是必须的了。Kramar 等〔46〕发现人和狗在应激后局部毛细血管对考的松的敏感性明显增加，是不是所有靶器官在应激时对适应性激素的敏感性都有增加，还需要进一步的研究。必须提到，一般所谓靶区，都是指受打击的器官、组织或细胞，

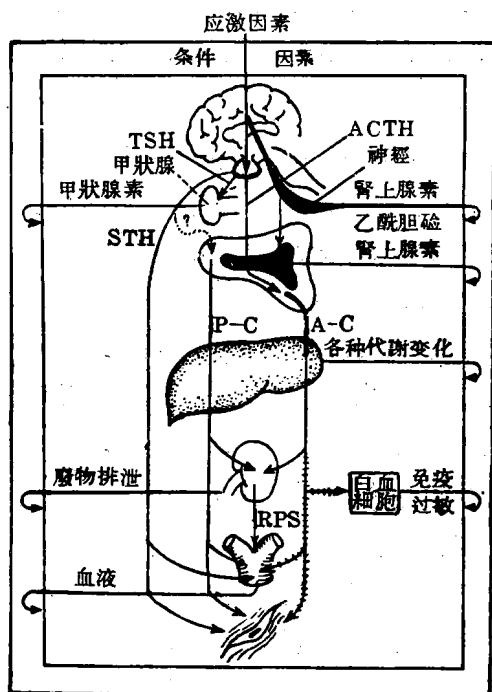


图 1-2 应激反应的发生机制(仿 Selye)

STH……生长素 TSH……促甲状腺素 ACTH……促肾上腺皮质激素
P-C……促炎皮质激素 A-C……抗炎皮质激素 RPS……
肾加压物质 →表示加强 ——表示抑制

但是 Selye 指出,同一细胞也可以有特异性和非特异性反应,因此只有在细胞下水平才能洞悉问题的真象。所以提出了应子 (reaction) 概念:细胞是生命的结构单位,比细胞更小的应子才是生命的机能单位,“应子”没有明显的结构上的界限,能单独活动,有固有的结构和机能,对刺激只起一种反应,“应子”在身体各处的分布疏密不同,大小不一。那末,一切不同的生命活动,都决定于参加活动的“应子”的数目;一切生理的和病理的生命活动的变化都可以归结为应激学说中三个基本因素(激原、增强因素、抑制因素)的比例、作用时间和部位的不同了。关于这个问题 Selye 在他的专著^[29]中有详细的图解和说明。

综括起来, Selye 用一简图表示应激反应的一般机制(图 1-2)。

(二) 局部性适应性综合征

Selye 通过肉芽肿囊^[47]、关节炎和类过敏性炎症的试验证明,局部也存在着非特异性防御反应。例如,在大白鼠背部空气囊中注入 1% 稀巴豆油后,由于形成了防御性的肉芽肿壁,再次注入浓巴豆油时不引起严重的反应^[48]。

局部适应性综合征也分为三期:(1)局部警觉期,局部发生的退行性变和坏死相当于休克期;充血、炎性水肿、局部组织增生相当于抗休克期。在此期中也出现交叉抵抗现象,如用激原(蚁醛、组织胺、右旋糖酐、蛋白胨)引起关节炎,则局部对于这些激原或无关的因素都有抵抗作用,而对侧肢体并没有这种适应能力;局部温热作用可以防御烧伤的急性炎症、甚至防止了淋巴结的出血反应^[48]。(2)局部抵抗期,此时组织的变化适合于对付一定刺激的作用,主要表现为纤维组织增生、大吞噬细胞增加、化脓及慢性炎症。

在此期中可出现交叉致敏的现象：如预先局部注射墨汁，则局部对其他刺激物的抵抗力下降，按 Selye 的意见，这是由于局部适应能转向于对付特异性因子所致。例如，在墨汁的影响下，未分化的间叶细胞转变为吞噬墨汁的细胞，因此在巴豆油作用时，这些细胞不能转变为成纤维细胞，以形成阻抗巴豆油的屏障[48]。(3)衰竭期：表现为退行性变、萎缩和坏死。

但是，在动物实验中造成纯粹的局部性适应性综合征非常困难，经常伴有全身变化。所以局部性适应性综合征只能表示比全身适应反应明显的局部适应反应。以 Selye 典型的大鼠肉芽肿囊的实验来说，在10天前先注射稀(1%)巴豆油于空气囊中，因为形成了肉芽屏障，因此对以后注入浓巴豆油没有效应，但如将浓巴豆油注射在囊的附近，则该处组织、皮肤以及囊壁都发生坏死，因此可以说这种类型的抵抗力在很大程度上取决于局部适应性反应。

在发生机制方面，局部防御反应主要加强吞噬、阻止致病因子扩张的肉芽屏障的形成，与全身性防御反应通过神经体液机制有所不同[48]。

此外，局部性适应性综合征与全身性适应性综合征有着紧密的联系[4, 29, 48, 49]：(1)两者虽有差异，但有相同的特征，都是包括损伤和防御现象的非特异性反应；都有三期的变化；根据应激因子作用的时间和强度，可以出现交叉抵抗和交叉致敏的典型表现；都需要适应性激素的参加。(2)两者紧密联系，相互影响，一种激原作用于机体时，往往既引起全身性适应性综合征，又引起局部性适应性综合征，当作用比较局限时局部性适应性综合征就比较明显，刺激强烈而广泛时全身性适应性综合征就较为突出。局部损害不